



TITLE:

NMRの医学への適用 : 脳神経外科 の立場から

AUTHOR(S):

安里, 令人; 半田, 肇

CITATION:

安里, 令人 ...[et al]. NMRの医学への適用 : 脳神経外科の立場から. 日本
外科宝函 1982, 51(4): 557-565

ISSUE DATE:

1982-07-01

URL:

<http://hdl.handle.net/2433/208962>

RIGHT:

原 著

NMR の医学への適用—脳神経外科の立場から

京都大学脳神経外科学教室

安里 令人, 半田 肇

〔原稿受付：昭和57年 5 月 4 日〕

Nuclear Magnetic Resonance (NMR): Its Application to the Medical Science, Especially to the Field of Neurological Surgery

RENIN ASATO and HAJIME HANDA

Department of Neurosurgery, Kyoto University Medical School, Kyoto

Recently nuclear magnetic resonance (NMR) imaging and topical magnetic resonance (TMR) have been practically introduced into the medical science. ^1H -NMR imaging (NMR-CT) would offer us not only tomographic images of human body but also pathophysiological findings at molecular level. On the other hand we can noninvasively observe in situ tissue metabolism with ^{31}P -TMR. In this article we are going to review shortly the probability of NMR technique from view point of the neurological surgeons and to present some of our experience.

1. は じ め に

画像診断学の領域における最近の展開はめざましく、エミッション CT やポジトロン CT (PET), デジタルアンギオグロフィー, それに本稿の主題の 1 つである NMR-CT (核磁気共鳴法によるコンピューター断層撮影) など話題に事欠かない。だがそれらのうち NMR-CT は単に画像診断技術として画期的なばかりでなく、それが医学・生物学の研究に全く新しい分野を切り拓く可能性を持つと考えられる点で今後の進歩が最も期

待される領域であろう。

生物科学における核磁気共鳴 (以下 NMR と略す) を用いた研究は化学シフトの発見に始まり (1951年), 1960年代を通じて主として有機構造化学の分野で展開された。この時代には同時に NMR 分光器の技術革新が進行し, FT-NMR (フーリエ変換 NMR) の開発, 超伝導磁石の実用化などによって, 高感度・高分解能のスペクトルを極めて短時間に得ることが可能になった。こうした基盤の上に1960年代後半から生物学の領域に NMR を適用する試みが始まった。特に NMR によ

Key words: NMR imaging, ^{31}P -NMR, tissue water, metabolism, brain edema.

索引語: NMR 画像法, リン NMR, 組織水, 代謝, 脳浮腫。

Present address: Department of Neurosurgery, Kyoto University Medical School, 54 Shogoin Kawaharacho, Sakyo-ku, Kyoto, 606, Japan.

る悪性腫瘍診断の可能性が示されたこと (Damadian, 1971) NMR 断層撮影の原理が示されたこと (Lauterbur, 1973) 筋肉組織の代謝産物が測定されたこと (Hoult et al., 1974) を契機として、医学・生理学への適用が英国を中心に精力的に進められてきた。1978年奈良で開催された第8回生体系の磁気共鳴国際会議はわれわれに強い衝撃を与えたが、それ以後の研究の展開には将に瞠目すべきものがあり、今日ではプロトン核磁気共鳴 ($^1\text{H-NMR}$) を用いたコンピューター断層撮影装置が英米5カ所の施設で臨床検討されているだけでなく、リン核磁気共鳴 ($^{31}\text{P-NMR}$) により in situ でのエネルギー代謝を全く非侵襲的に観測することが可能になっている。これまでの研究の歴史、現在の到達点に関しては既に多くの優れた総説や書籍があるため、本稿では脳神経外科医の立場から観た NMR の可能性と研究への期待を、われわれが行ってきた研究と併せて論じたい。なお文末に参考文献をまとめ、読者の便に供したい。

2. 医学への適用領域

核磁気共鳴法(Nuclear Magnetic Resonance, NMR)とは原子核が持つ磁石としての性質(磁気モーメントという)を仲介とし、磁気モーメントの持つエネルギーとその動きを通じて、分子の構造や運動を探ろうとする方法である (Table 1). 磁気モーメント $\vec{\mu}$ はスピン角運動量 \vec{I} によって定義されるから ($\vec{\mu} = \gamma \hbar \vec{I} / 2\pi$, γ :

Table 1. Basic NMR Parameters

核磁気共鳴により得られる情報
1. 吸収強度 (シグナルの面積)
2. 化学シフト スピン-スピン結合定数
3. 緩和時間 縦緩和時間 (T_1) 横緩和時間 (T_2)

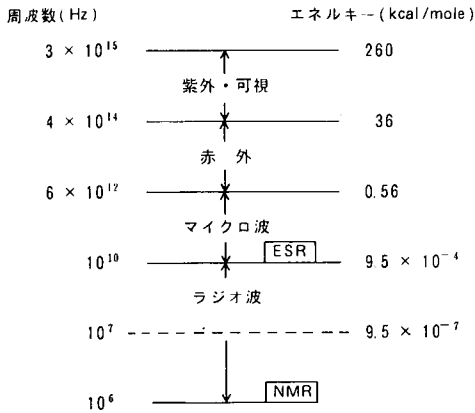
核磁気回転比, \hbar : プランク定数) 0でない \vec{I} をもつ核種だけが NMR の観測対象になる。従って ^{12}C , ^{16}O など生体にとって重要であり含有量も多い核種が NMR で捉えられないことになり、これらの元素を観測するには特別な工夫を必要とする。また静磁場 \vec{H}_0 の中で \vec{I} の \vec{H}_0 方向の成分は $2I+1$ 個の値を持つが、 $I=1/2$ 以外の核種では電荷の分布が球対称でないため、一般に、核を取り囲む電荷に基づく電場勾配と核四極子モーメントとの間の電氣的相互作用によって核四極子緩和がひきおこされ、これが NMR 共鳴線の線幅を広げるため観測に不利である (共鳴線の面積は観測される核スピンの数に対応して決るため、幅が広がれば高さが低くなる) (Table 2). NMR で扱うエネルギーは他の分光器と比べて極めて弱く (Fig. 1), そのため S/N 比の良い信号を得るには強い磁場 (高い共鳴周波数), 信号の多数回積算などが必要だが、観測核の数が少なければ当然不利である (一般に検出信号の S/N 比は測

Table 2. NMR Data on Selected Isotopes

Elements of Biological Interests	Sensitivity at Constant Frequency for Equal Number of Nuclei	Natural Abundance (%)	Relative Sensitivity at Constant Static Magnetic Field	Spin (Units of $\hbar/2\pi$)
^1H	1.0	99.985	1.00	1/2
^2H	0.409	1.5×10^{-2}	9.65×10^{-3}	1
^{13}C	0.251	1.11	1.59×10^{-2}	1/2
^{14}N	0.193	99.63	1.01×10^{-3}	1
^{15}N	0.101	0.37	1.04×10^{-3}	1/2
^{17}O	1.58	3.7×10^{-2}	2.91×10^{-2}	5/2
^{23}Na	1.32	100	9.25×10^{-3}	3/2
^{31}P	0.405	100	6.63×10^{-2}	1/2
^{35}Cl	0.490	75.53	4.70×10^{-3}	3/2
^{37}Cl	0.408	24.47	2.71×10^{-3}	3/2
^{39}K	0.233	93.1	5.08×10^{-4}	3/2

From A Table of Nuclear Spins, Moments, and Magnetic Resonance Frequencies, Varian Associates, 1967; Handbook of Chemistry and Physics, CRC Press Inc, 1978.

[1] NMR で扱うエネルギー



2. NMR で用いる磁場の強さ

^1H の共鳴周波数 (MHz)	磁場の強さ (ガウス)
42	10,000
100	23,500
220	52,400
360	85,700

Fig. 1. Energy level for NMR spectroscopy is very low.

定周波数の3/2乗、積算回数の1/2乗、核スピン総数の1/2乗に比例するとされる。また観測核が生体高分子や細胞膜など運動が束縛された分子に含まれていると共鳴線の幅が広がり、結果的に測定しにくくなる。

Table 3. Several Parameters Concerned with NMR Sensitivity

感度を決める要素

- (1) 観測核の数
 - 組織中の含有量 (モル濃度)
 - 自然存在比
- (2) 観測核の磁気的性質
 - スピン角運動量
 - 核磁気モーメント
 - 核四極子モーメント
- (3) 観測核の化学的性質
 - 化学シフト
 - スピン結合
 - (● 化学結合の対称性)
- (4) 分子運動

以上のような種々の条件を考慮した場合、現時点で医学的に実用的なのはプロトン核磁気共鳴(^1H -NMR)とリン核磁気共鳴(^{31}P -NMR)の2つだけだと考えられる (Table 3, 4)。しかも ^1H -NMRで生体組織内水分子のプロトンを観測する場合1回の測定で充分 S/N比の良い信号が得られ、NMR-CTに利用できること、 ^{31}P -NMRで生体のエネルギー代謝に重要な役割を果たす高エネルギーリン化合物の in situでの測定が可能なことなど、いずれも医学・生理学の研究にとって極めて有用である。従って近年の研究もこの2つの分野を中心に進められてきた。

Table 4. Elementary Composition of Mammalian Brain Tissue and NMR Sensitivity for Selected Elements

Elements of Biological Interests	Molar Concentration in Brain (%)		Natural Abundance (%)	Overall Tissue NMR Sensitivity
	Gray	White		
^1H	64.659	63.992	99.985	1.000
^{13}C	5.134	8.968	1.11	2.5×10^{-4}
^{14}N	0.794	0.788	99.63	3.1×10^{-3}
^{17}O	29.213	26.057	0.037	4.9×10^{-4}
^{23}Na	0.040	0.033	100	1.0×10^{-3}
^{31}P	0.067	0.085	100	1.4×10^{-3}
^{35}Cl	0.026	0.021	75.53	8.4×10^{-5}
^{39}K	0.067	0.056	93.1	1.1×10^{-4}

From Basic Neurochemistry, Little, Brown, 1972; J Neurochem 7: 259-263, 1961; J Neurochem 9: 115-118, 1962; Nuclear Magnetic Resonance Imaging IN Medicine, Igaku-Shoin, 1981.

3. TMR (Topical Magnetic Resonance)

第1節でも少し触れたが、 ^{31}P -NMR を生物学領域の研究に最初に適用し、in situ でのエネルギー代謝研究に向けて精力的な努力を重ねてきたのは Oxford 大学生化学教室の集団である (Gadian et al., 1979). 彼らは切り出した筋肉組織片 (Dawson et al., 1980) 心臓・腎臓などの人工灌流法による研究 (Ackerman et al., 1980 b) を経て、終に in situ での測定に成功した (Ackerman et al., 1980 a; Gadian et al., 1980 a; Gadian et al., 1980 b). わが国においても京都府立医科大学第1生理学教室で神経組織などを用いた先駆的な研究が行われたが (Nishikawa et al., 1978) in situ 測定のための装置面では立ち遅れている。しかし生理学的研究においてはたとえば神経興奮に伴うイオン輸送とエネルギー代謝の問題など灌流法の有利な分野が数多く残されており、in situ 測定と切除組織・臓器を用いた研究とは平行して進められていくと考えられる。われわれが行ったザリガニ腹側神経索及びモルモット脳切片を用いた研究でも、高 K^+ 液灌流による代謝亢

進効果や電気刺激に伴うアルギニンリン酸の減少効果など興味ある結果を得ている (Fig. 2).

さて Gadian らが in situ 測定に向けて開発したのは surface coil と TMR (Topical Magnetic Resonance) であり、両者を組み合わせることによって生きたままの生体から、何ら侵襲を加えることなくエネルギー代謝に関する情報が得られた。この装置は既に市販されており (TMR-32/200, TMR-32/600, Oxford Research Systems Limited) わが国にも近く設置されるという。従来 PET ではエネルギー代謝の中間産物の体内分布を観ることによって生理機能とエネルギー代謝との関係が研究されてきたが、この方法では酸化的リン酸化の過程を直接観測することはできない。一方 TMR によれば脳組織中の ATP 含有量を直接測定できるため、虚血性変化とエネルギー代謝との関係、組織保護剤などの意義 (Nunnally and Bottomley, 1980), 血行再建術の適応基準など極めて広範囲な研究に有用である。また虚血組織では嫌氣的解糖が進行して乳酸が蓄積されるため細胞内の pH が低下するが、 ^{31}P -NMR での無機リン酸の共鳴線の化学シフト値が pH

^{31}P -NMR spectra of the perfused crayfish ventral nerve cords

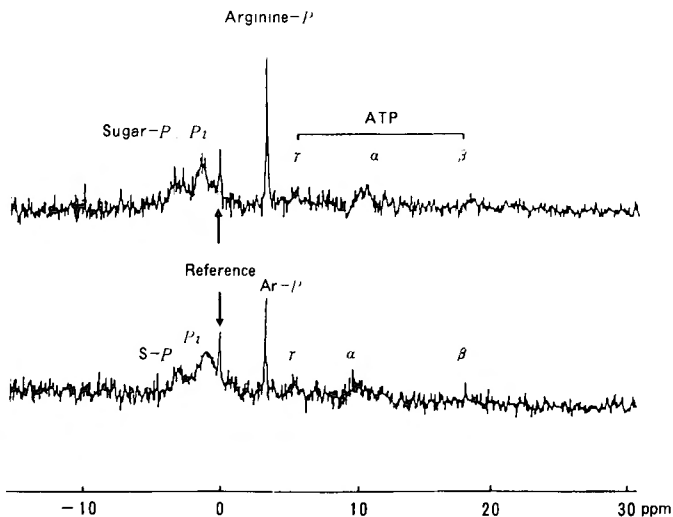


Fig. 2. ^{31}P -NMR spectra of ventral nerve cords of crayfish perfused at 0°C . Each spectrum represents 2000 scans over 40 min., obtained with FT-NMR Spectrometer (JEOL PFT 100) at 40.3 MHz with a proton noise decoupling. Top, Resting state; Bottom, After electrical stimulation. On the basis of chemical shift (phosphoric acid was used as an external reference) assignments have been made to sugar phosphate, inorganic phosphate (P_i), phosphoarginine (Ar-P), α -, β -, and γ -phosphate of ATP. Note the marked reduction of Ar-P/Reference ratio after stimulation. (Nishikawa, H. and Asato, R.: Not published.)

依存性であることを用いて相対的な虚血状態を知ることができ、この点でも成果が期待される。

4. NMR・CT (MNR コンピューター断層撮影)

第2節で概観したように特殊な領域で他核の適用の可能性があるとはいえない。たとえば ^{23}Na cardiac image (Delayre et al., 1981)—現時点で最も実用的なのは ^1H -NMR による人体断面の撮像と画像診断である。実際上も、現在公表されている人体用 CT での画像素子の大きさなら (Doyle et al., 1981; Hawkes et al., 1980, 1981; Smith et al., 1981) 1回の測定で充分 S/N 比の良い生体からの信号を得ることができ、従って 1 断面の撮像時間も 2 分程度と実用的である。それ故本項での議論は ^1H -NMR を用いた NMR・CT に関して行う (撮像法の詳細は参考文献 5・7 を参照)。

NMR・CT を考えるうえで最も重要なことは、NMR の信号強度が観測核の濃度 (spin density) ならびに縦緩和時間 (the spin-lattice relaxation time, T_1 : 観測核と環境との相互作用を反映する) 横緩和時間 (the spin-spin relaxation time, T_2 : 観測核とそれを取りまく同種核との相互作用を反映する) の3つの要素で決定されるということである。このことは観測核の物理的・化学的な環境の変化を NMR 画像によって知り得ることを意味し、病理変化に伴う組織の化学的变化、たとえば腫瘍化による代謝過程の変化を画像情報化し得ることを示唆する。従って NMR 画像の解釈にあたっては多くの要素を考慮する必要があり、その結果多様な情報を引き出すことができよう。この問題を論ずることは、NMR が電離放射線や放射性同位元素を用いないから生体にとって非侵襲的であり従って有用であるという議論より、NMR の特質を捉えるうえで遙かに意義があると考えられる。

周知のように X 線透過型 CT では透過 X 線の光子数が観測されるが、それは生体組織の X 線吸収係数によって決定される。ところで各組織の X 線吸収係数は含有される元素の組成によって定まり、そこでは元素の数だけが問題であって夫々の元素が組み合さってどのような分子を形造っているか、分子がどのような物理的・化学的性質を帯びているかは捨象される。またポジトロン放出核を用いた PET は特定の化学物質の生体内分布を画像化し、ある場合には分布の変化からその移動度を知ることができるが、それは基本的には生理現象の化学的過程の一断面を静的に、つまり物の

存在として示すだけであり、物自体がどのような物理的・化学的環境にあるかは捉えられない。一方 NMR 信号には観測核の数だけではなく、それが置かれている物理的・化学的環境によって規定される緩和時間が反映されている。このことは頭顔部から得られる ^1H -NMR 信号で強い共鳴線を示すのが水及び脂肪滴由来のプロトンだけであり、蛋白及びリン脂質由来のプロトンの共鳴線はそれらの分子の動きが束縛されているため極めて広幅となり (T_2 が非常に短い)、そのため NMR 画像では捉えられていないという事実に端的に示される (Fig. 3)。従って細胞膜・ミエリン鞘を構築するリン脂質に含まれるプロトンは灰白質で水のプロトンの 8%, 白質で 22% 程度に達するが (Albers et al., 1972) 画像には反映されない。また Mn^{++} , Co^{++} などの常磁性金属イオンは緩和時間を変化させるため、それらを生体に投与すると NMR 画像が修飾される (Asato et al., Not published)。ここで注意を要するのは、緩和時間が画像に及ぼす効果が共鳴線の形という信号に対する直接的な作用によってだけではなく、信号強度が NMR 信号を得るためのパルス系列によって変化し、それに関して T_1 , T_2 が主要な因子になるという間接的な作用によっても現われることである。後者に基づく効果により、たとえばパルス繰り返し時間を調整することによって緩和時間の違いを信号強度差として画像化することが可能になる (Hutchison and Smith, 1981)。パルス系列に起因する特殊な効果としては、励起パルスから実際に信号を観測し始めるまでに遅延時間が設けられる結果、ある速度以上で移動する流体からの信号が減弱し、このため血管内を流れる血液は画像に現れないこと、逆に速度がある程度遅いと思いがけず強い信号が得られ、このため脳動脈瘤内の血液が極めて明瞭に示されるということが挙げられる (Doyle et al., 1981; Hutchison and Smith, 1981)。

以上概観したような NMR 自体の特質に基づく NMR・CT の特色に加え、 ^1H -NMR・CT では脳組織中の水分濃度分布が直接画像化されるという利点がある。X 線透過型 CT でも Hounsfield 値から比重を算出することが可能だが、それはモデル実験に基いており (Rieth et al., 1980) 個々の生体との誤差が大きいと考えられる。従って脳浮腫や水頭症など組織水が問題になる病態の研究にとって、NMR・CT が有力な手段になると考えられる (Asato et al., 1981) (Fig. 4)。

頭部の実用的な NMR・CT 画像が得られてから間

RATW05. 509 ASATD 23JUL81
EDEMA.48H WHITE

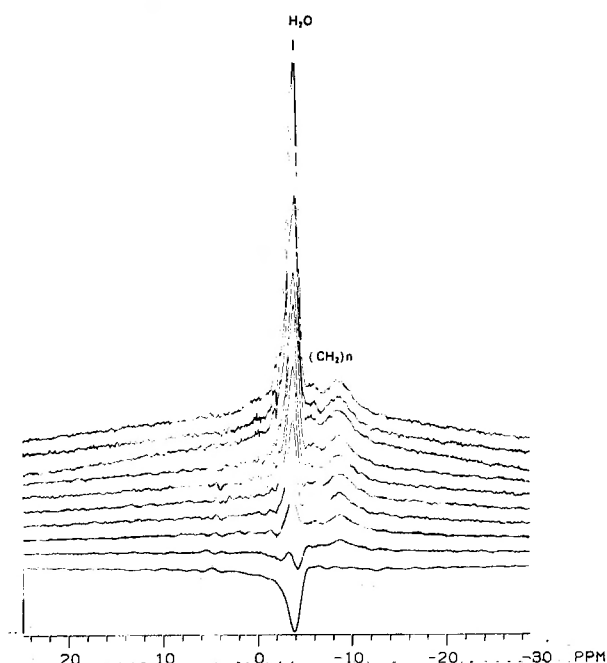


Fig. 3. T_1 experiment of the excised brain (white matter) of a rat. Each ^1H -NMR spectrum was obtained by only one scan with Nicolet NTC FT-1180 NMR Spectrometer at 300 MHz. Note the broad peak arising from the aliphatic protons of the phospholipids compared with the dominant peak from the water protons.

がなく、われわれの実験機を用いた経験も不充分であるため画像情報の読み込みや利用法の詳細に関しては今後の研究に待つ部分が大きいが、現時点での検討結果をまとめると次のようになる。

- ① 観測核の物理的・化学的な環境の変化が画像に反映されるから、画像情報から病理組織学的診断が可能になる。この場合関心領域の緩和時間を直接測定できる焦点磁場法を併用する必要がある。
- ② 灰白質と白質との区別が明確で内包や視放線などの線維路が明瞭に描出されるため、X線CTでは困難であった脱髄性疾患や梗塞巣の白質への拡がりなどの白質病変を容易に診断できる。
- ③ グリオシスと浮腫、腫瘍内壊死組織と囊胞液などX線CTでは困難をきたすことがあった“低吸収域”の鑑別がNMR・CTでは容易である。
- ④ 骨によるアーチファクトを生じないから後頭蓋窩の撮像に有利である

- ⑤ 常磁性物質を利用して血流分布を画像化できる可能性がある
- ⑥ 患者の体位変換なしに軸横断のほか冠状断・矢状断を簡単に撮影できる

5. 人体に対する侵襲性について

NMRは生体からの情報を分子のレベルで、非破壊的に、in situで測定できるか、それ自身が生体に何らかの影響を与える可能性が考えられる。NMRが生体に与える影響には大別すると3つの要素が考えられる。即ち—①強い静磁場が分子レベルで生命過程に影響を与える ②位置情報を得るために印加される勾配磁場を短時間に繰り返し切り変えることにより誘導電流が発生する可能性 ③核スピンを励起するための高周波照射に伴う温度上昇である。これらの点に関して過去の研究の詳細な総説があるが(Budinger, 1981)未だ不明な部分の多いのが実情である。従って英国放射線防

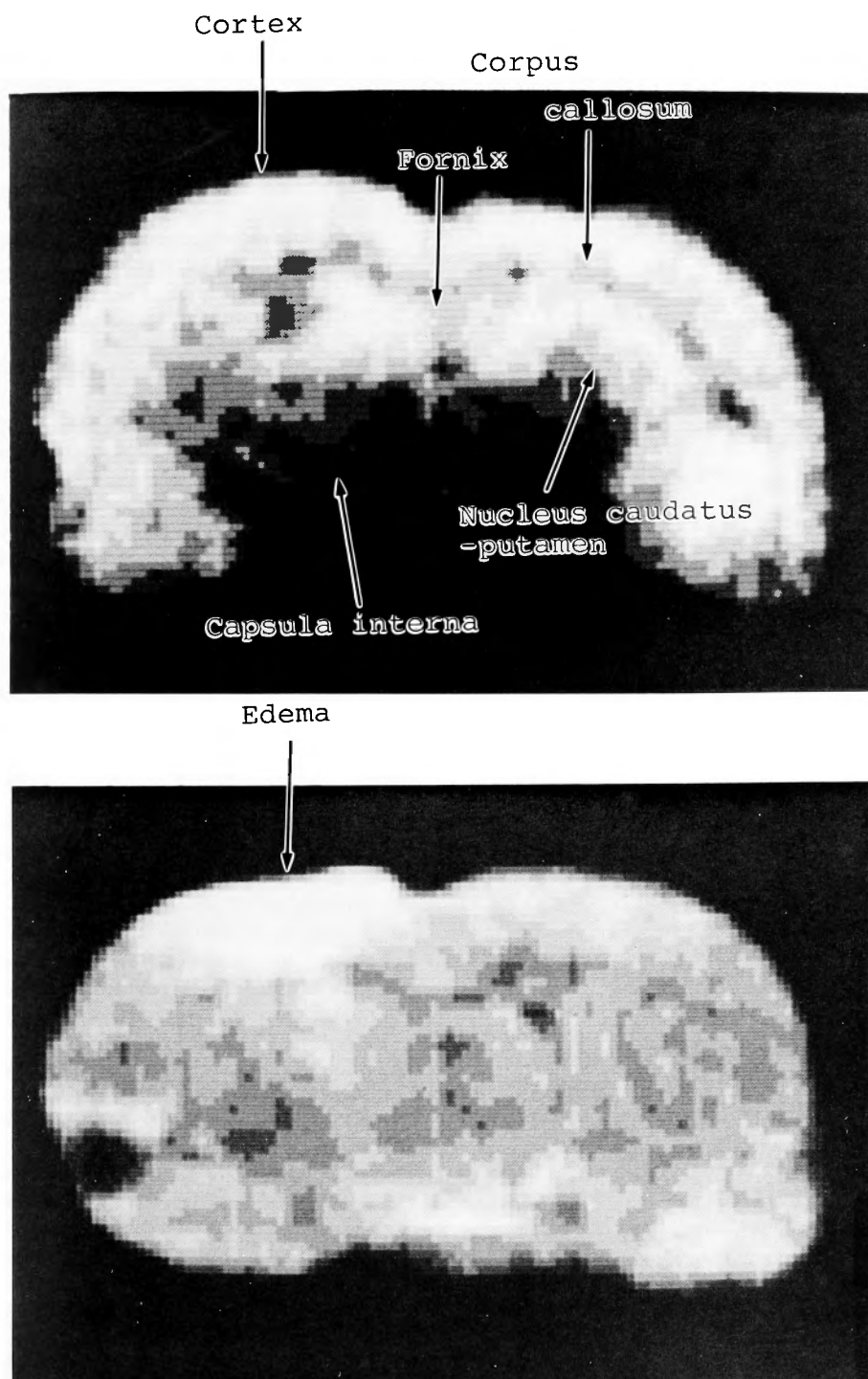


Fig. 4. ^1H -NMR images of the sliced rat brain. Upper Normal brain; Lower Edematous brain with cryo-injury. Note the excellent resolution and the ability to delineate the water concentration. (Asato, R., Hatta, J., Mishina, T., Komoike, M. and Hashi, T.: Not published)

護委員会は人体への使用に關しての当面の基準を勧告しており (The National Radiological Protection Board, Harwell, Didcot, Oxon OX11 0RQ) それを簡単にまとめると次のようになる。

- ① エピレプシーや心疾患の既往がある者、妊娠可能な女性には適用しない
- ② 静磁場の強さは 2.5 Tesla (25,000 Gauss) より低くする
- ③ パルス変動磁場については、m sec 単位で印加を行う場合、変化率が 20 Tesla/sec を越えない

現在英国では 8 カ所の施設で生物学的影響の研究がすすめられていると言われ (Lancet ii, 1980) 結果の発表が待たれるが、我々もこの点に關しての検討を行う予定である。

6. 結 語

TMR, NMR-CT は非侵襲的に分子のレベルで生体を観察できるという点で画期的な研究手段である。とりわけ、構造が複雑なうえ頭蓋骨に閉じ込められているため実験的研究に種々の困難を伴った脳の科学にとって、有力な解析方法になると予想される。臨床的にも NMR-CT は単なる画像診断技術であるにとどまらず病理変化を分子のレベルで論ずるための資料を与えてくれる可能性があり、われわれもこの点に關しての研究を更にすすめて行きたい。

謝 辞

研究をすすめるにあたり NMR 測定に便宜を図って下さった京都大学工学部石油化学教室・森島 結先生に感謝いたします。また NMR-CT は京都大学理学部物理学第一教室・端研究室及び三洋電機中央研究所・矢崎研究室との共同研究による。

参 考 文 献

- 1) Ackerman JJH, Grove TH, et al: Mapping of metabolites in whole animals by ^{31}P NMR using surface coils. *Nature (London)* **283**: 167-170, 1980.
- 2) Ackerman JJH, Bore PJ, et al: N.m.r. studies of metabolism in perfused organs. *Phil Trans R Soc Lond B* **289**: 425-436, 1980.
- 3) Albers RW, Siegel GJ, et al: Basic neurochemistry. Boston, Little, Brown, 1972. p. 216.
- 4) Asato R, Murata T, et al: NMR: Its application to the experimental study of hydrocephalus and brain edema. *Brain and Nerve* **33**: 603-609, 1981.
- 5) Budinger TF. Nuclear Magnetic Resonance (NMR) In vivo studies: Known thresholds for health effects. *J Comput Assist Tomogr* **5**: 800-811, 1981.
- 6) Damadian R: Tumor detection by nuclear magnetic resonance. *Science* **171**: 1151-1153, 1971.
- 7) Dawson MJ, Gadian DG, et al: Studies of the biochemistry of contracting and relaxing muscle by the use of ^{31}P n.m.r. in conjunction with other technique. *Phil Trans R Soc Lond B* **289**: 445-455, 1980.
- 8) Delayre JL, Ingwall JS, et al: Gated sodium-23 nuclear magnetic resonance images of an isolated perfused working rat heart. *Science* **212**: 935-936, 1981.
- 9) Doyle FH, Gore JC, et al: Imaging of the brain by nuclear magnetic resonance. *Lancet ii*: 53-57, 1981.
- 10) Gadian DG, Radda GK, et al: ^{31}P NMR in Living Tissue: The Road from a Promising to an Important Tool in Biology. In *Biological Applications of Magnetic Resonance*, edited by Schulman RC, New York, San Francisco, London, Academic Press, 1979. p. 463-535.
- 11) Gadian DG, Radda GK, et al: Examination of a myopathy by phosphorus nuclear magnetic resonance. *Lancet ii*: 774-775, 1981.
- 12) Gordon RE, Hanley PE, et al: Localisation of metabolites in animals using ^{31}P -TMR. *Nature (London)* **287**: 736-738, 1980.
- 13) Hawkes RC, Holland GN, et al: Nuclear magnetic resonance (NMR) tomography of the brain. A preliminary clinical assessment with demonstration of pathology. *J Comput Assist Tomogr* **4**: 577-586, 1980.
- 14) Hawkes RC, Holland GN, et al: Nuclear magnetic resonance (NMR) tomography of the human heart. *J Comput Assist Tomogr* **5**: 605-612, 1981.
- 15) Hoult DI, Busby SJW, et al: Observations of tissue metabolites using ^{31}P nuclear magnetic resonance. *Nature (London)* **252**: 285-287, 1974.
- 16) Hutchison JMS, and Smith FW: Human NMR imaging. In *Nuclear Magnetic Resonance Imaging In Medicine*, edited by Kaufman L, Crooks LE, and Margulis AR, New York, Tokyo, Igaku-Shoin, 1981. p. 101-127.
- 17) *Lancet ii*: 103, 1980.
- 18) Lauterbur PC: Image formation by induced local interaction: Examples employing nuclear magnetic resonance. *Nature (London)* **242**: 190-191, 1973.
- 19) Nishikawa, H, Yamada S, et al: ^{31}P -NMR Study on Perfused Ventral Nerve Cords of

- Crayfish. *Proc Japan Acad* 54 B: 397-401, 1978.
- 20) Nunnally RL and Bottomley PA: Assessment of pharmacological treatment of myocardial infarction by phosphorus-31 NMR with surface coils. *Science* 211: 177-180, 1980.
 - 21) Rieth KG, Fujiwara K, et al: Serial measurements of CT attenuation and specific gravity in experimental cerebral edema. *Neuroradiology* 135: 343-348, 1980.
 - 22) Smith FW, Mallard JR, et al: Nuclear magnetic resonance tomographic imaging in liver disease. *Lancet* i: 963-966, 1981.

Bibliography

1. 赤坂一之, 飯塚哲太郎, 京極好正, 森島績編: NMR の生化学への応用. 化学増刊67, 化学同人, 京都, 1976.
2. 荒田洋治, 甲斐荘正恒, 通 和夫: FT NMR 演習 (I)~(XII). 化学の領域34, 1980.
3. Damadian R. ed: NMR 19-NMR in Medicine. Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, New York, 1981.
4. Farrar TC and Becker ED (赤坂一之, 井本敏明訳): パルスおよびフーリエ変換 NMR. 吉岡書店, 京都, 1976.
5. Kaufman L, Crooks LE and Marquis AR. eds: Nuclear Magnetic Resonance Imaging In Medicine. Igaku-Shoin, New York, Tokyo, 1981.
6. Schulman RG. ed: Biological Application of Magnetic Resonance. Academic Press, New York, San Francisco, London, 1979.
7. Williams RJP, Andrew ER and Radda GK. eds: Nuclear magnetic resonance of intact biological systems. *Phil Trans R Soc Lond B* 289: 379-559, 1980.